



TITLE:

Transcription Profiling Demonstrates
Epigenetic Control of Non-retroviral RNA
Virus-Derived Elements in the Human
Genome(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Soufuku, Kozue

CITATION:

Soufuku, Kozue. Transcription Profiling Demonstrates Epigenetic Control of Non-retroviral RNA Virus-Derived Elements in the Human Genome. 京都大学, 2016, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19613>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	惣 福 梢
論文題目	Transcription Profiling Demonstrates Epigenetic Control of Non-retroviral RNA Virus-Derived Elements in the Human Genome (ヒトゲノム内の RNA ウイルス由来配列の制御機構と遺伝子発現への影響)		
(論文内容の要旨)			
<p>レトロウイルスに由来する内在性レトロウイルス (ERV) はヒトゲノムの約 8% を占める。ERV の宿主細胞機能への影響や抗ウイルス作用についてはこれまで多くの知見が明らかにされてきた。一方、内在性ボルナウイルス配列は、ヒトゲノムに存在する唯一の非レトロウイルス型の RNA ウイルス由来配列であり、多くの脊椎動物ゲノムで系統的な内在化が報告されている。そのため、内在性ボルナウイルス配列は、RNA ウイルスと生物進化を探る有用なツールであるのみならず、その機能を解明することで、これまでとは異なる機序による抗ウイルス戦略の開発につながると考えられる。これまでの研究から、齧歯目動物のゲノムに内在化しているボルナウイルス配列が、外来性ボルナウイルス感染への抵抗性を宿主に付与していることが報告されている。この事実は、内在性ウイルス配列を利用した抗ウイルスワクチンの可能性を示唆している。しかしながら、ヒトゲノムに存在している内在性ボルナウイルス配列 (Homo sapiens endogenous bornavirus-like nucleoprotein: hsEBLN) の発現および機能に関しては明らかになっていなかった。</p> <p>本研究は、ヒト染色体上の異なる 7 ヲ所に存在する hsEBLN の機能解明を目的に行われた。ヒトのさまざまな臓器および細胞株における hsEBLN RNA の発現をリアルタイム PCR で定量した結果、すべての hsEBLN は RNA への転写能力を有することが確認された。その中で、外来性ボルナウイルスタンパク質と相同性の高いオープンリーディングフレームを保持する hsEBLN-1 は、精巣以外での発現が確認されなかった。このことから、宿主細胞における hsEBLN-1 発現のエピジェネティック制御が示唆された。解析の結果、hsEBLN-1 はヒストン脱アセチル化酵素、DNA メチル化酵素およびヒストンのメチル化酵素 ESET による複合的な転写抑制を受けていた。脱アセチル化酵素が優位に働く転写制御機序は ERV では見られておらず、hsEBLN の転写制御は ERV とは異なる機序で抑制されている可能性が示された。また、hsEBLN の転写抑制の意義を明らかにするために、脱アセチル化酵素阻害剤を用いて、人為的な hsEBLN-1 の転写誘導を行った。その結果、hsEBLN-1 の発現上昇により、hsEBLN-1 の下流に存在する宿主遺伝子 COMMD3 の転写活性が顕著に低下することが示された。このことから、ヒトゲノムにおける hsEBLN-1 の組み込みが、挿入部位近傍の宿主遺伝子の発現に影響を与えていることが明らかとなった。以上の結果から、能動的な転移活性を持たない内在性ボルナウイルス配列が、ERV とは異なる機序で転写制御を受けていること、そしてその内在化が宿主遺伝子の発現に影響を与えていることが示された。</p> <p>これまでの研究から、内在性ボルナウイルス配列をゲノムに持つ動物では、外来性ボルナウイルス感染にある程度の抵抗性を示すことがわかっている。</p>			

<p>また最近、新型の外来性ボルナウイルス感染によるヒトの致死的な脳脊髄炎の発症が確認されている。今回明らかとなったヒトゲノムにおける hsEBLN の発現制御機構を利用することにより、宿主に病原性ウイルスへの感染抵抗性を付与する新たな方法の開発が可能になると期待される。</p>			
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>ボルナウイルスは人の致死性脳炎との関連性が疑われる人獣共通感染性のウイルスである。これまでの研究で、多くの脊椎動物ゲノムには太古のボルナウイルス感染に由来する内在性ボルナウイルス配列が存在することがわかっている。齧歯目動物では、内在性ボルナウイルス配列が外来性ボルナウイルス感染への抵抗性を付与していることが明らかとなっている。しかし、ヒトゲノムに内在化しているボルナウイルス配列 (hsEBLN) の発現およびその機能は不明であった。本研究は、ヒト染色体に存在する 7 つの hsEBLN の機能解明を目的として、ヒトの各臓器および細胞株における hsEBLN の発現および発現制御機構の解析を行った。その結果、すべての hsEBLN は少なくとも一つ以上の臓器で転写されていることが明らかになるとともに、特定の hsEBLN では脱アセチル化酵素によるエピジェネティック制御により発現抑制を受けていることが示された。これは、これまでに知られている内在性レトロウイルスの転写制御機構とは異なるものであった。また、hsEBLN の内在化が近傍遺伝子の転写効率にも影響を与えていることを示した。以上の結果は、これまで不明であったヒトゲノムにおける非レトロウイルス型 RNA ウイルスの内在化の意義ならびにその機能解明に貢献するものであり、内在性ウイルス配列による外来性ウイルス抵抗性の理解に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 2 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日 年 月 日 以降</p>			